 ONE HEALTH & RISK MANAGEMENT

VOL. 3, ISSUE 2
2022

MEDICAL SCIENCES

MODIFICĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN SPONDILOARTRITELE SERO-NEGATIVE

Mihaela STOICA, Anatolie SCORPAN, Oxana SARBU, Alexandru GOREA, Valeriu ISTRATI

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: Mihaela Stoica, e-mail: ms.stoica@mail.ru

DOI: 10.38045/ohrm.2022.2.03

CZU: 616.12:616.721-002.77

Keywords: *seronegative spondyloarthritis, cardiovascular system, ECG.*

CARDIOVASCULAR DAMAGE IN SERONEGATIVE SPONDYLARTHRITIS

Introduction. Cardiovascular mortality in patients diagnosed with seronegative spondyloarthritis (SSN) is on the rise. Impairment of the cardiovascular system in ankylosing spondylitis (SpA) is 20-40%, in psoriatic arthritis (APs) 18-22% and in reactive arthritis (ARe) 1-3%.

Material and methods. The study included 77 patients diagnosed with SSN. Laboratory (erythrocyte sedimentation rate – ESR, C-reactive protein – CRP, fibrinogen) and instrumental (echocardiography – EcoCG, electrocardiogram – ECG) data were analyzed.

Results. In 35 patients diagnosed with SpA, the left branch hemiblock of the Hiss bundle was determined – 71% and bradycardia – 57%. Aortic valve (VAo) changes were diagnosed in 54% and left ventricular hypertrophy (LVH) in 57%. Elevated CRP values were found in 34.5% of cases, ESR – 22.8% and fibrinogen – 17.2%. In 24 patients with APs, 33.5% showed VAo induration and fibrosis. Another change diagnosed in these patients was LVH (37.5%). Cardiac conductivity disorders in 25% were due to the left branch hemiblock of the Hiss bundle, and among the increased inflammatory markers were: fibrinogen (16.6%) and CRP (12.5%). In 18 patients with ARe as a rhythm disorder, tachycardia is predominant – 94% and VAo damage in 27.7%. Inflammatory markers with values above the upper limit were fibrinogen (66%) and CRP (33%).

Conclusions. Our study showed that SSN is closely related to the inflammatory syndrome, on which the activity of the disease and the degree of damage to the cardiovascular system depend. Most often the heart is affected with its components.

Cuvinte cheie: *spondiloartrite seronegative, sistemul cardiovascular, ECG.*

Introducere. *Mortalitatea cardiovasculară la pacienții diagnosticați cu spondiloartrite seronegative (SSN) este în continuă creștere. Afectarea sistemului cardiovascular în spondiloartrita anchilozantă (SpA) este de 20,0-40,0%, în artrita psoriazică (APs) 18,0-22,0% și în artrita reactivă (ARe) 1,0-3,0%.*

Material și metode. *Studiul a inclus 77 de pacienți diagnosticați cu SSN. S-au analizat datele de laborator (viteza de sedimentare a hematiilor – VSH, proteina C reactivă – CRP, fibrinogenul) și instrumentale (ecocardiografie – EcoCG, electrocardiograma – ECG).*

Rezultate. *La 35 de pacienți cu diagnosticul de SpA s-a determinat hemiblocul de ram stâng (hBRS) al fasciculului Hiss – 71,0% și bradicardia – 57,0%. Modificările valvei aortice (VAo) s-au diagnosticat în 54,0%, iar hipertrofia ventriculară stângă (HVS) în 57,0%. Valorile crescute ale CRP s-au obiectivat în 34,5% din cazuri, VSH – 22,8% și fibrinogenul – 17,2%. La 24 de pacienți cu APs în 33,5% s-a evidențiat indurarea și fibrozarea VAo. O altă modificare diagnosticată la acești pacienți a fost HVS (37,5%). Tulburările de conductibilitate cardiacă în 25,0% s-au datorat hBRS al fasciculului Hiss, iar dintre markerii inflamatori crescuți au fost: fibrinogenul (16,6%) și CRP (12,5%). La 18 pacienți cu ARe ca tulburare de ritm, se determină preponderent tahicardia – 94,0% și afectarea VAo în 27,7%. Markerii inflamatori cu valorile peste limita superioară au fost fibrinogenul (66,0%) și CRP (33,0%).*

Concluzii. *Studiul prezentat a arătat că SSN este într-o strânsă legătură cu sindromul inflamator, de care depinde activitatea bolii și gradul de afectare a sistemului cardiovascular. Cel mai des fiind afectat cordul cu componentele lui.*

INTRODUCERE

Spondiloartritele seronegative (SSN) prezintă un grup de afecţiuni inflamatorii cronice de geneză reumatică, care includ spondilita anchilozantă (SpA), artrita reactivă (ARe), artrita/spondilită prin afectarea inflamatorie a intestinului, artrita psoriazică (APs) și un grup de alte spondiloartrite nediferenţiate (1).

Expresia clinică principală a artritei din SSN este reprezentată de oligoartrita asimetrică, fiind prezentă, de obicei, la nivelul articulațiilor mari ale membrelor inferioare. Pacienţii cu SSN se caracterizează prin afectarea extraarticulară, a tegumentelor, sistemului renal, digestiv, respirator și cardiovascular. Din cauza bolilor cardiovasculare (BCV) mortalitatea acestor pacienţi a crescut și ajunge la 40-50% (2, 3).

Spondiloartrita anchilozantă este asociată cu mortalitate crescută, cauzată de afectări cardiovasculare (CV) în 20-40%. Incidenţa SpA este de 7,3 la 100.000 locuitori anual. Tulburările de conducere cardiacă au fost frecvent diagnosticate (10-33%), în funcţie de criteriile predefinite (4).

Afectarea sistemului cardiovascular (SCV) în cadrul APs se întâlneşte în 18-22% cazuri şi se manifestă clinic prin prezenţa dispneei, palpitaţiilor, durerilor în regiunea cordului de diferită intensitate, care sunt cauzate de dezvoltarea aortitei, miocarditei, pericarditei sau miocardiodistrofiei (5, 6). În comparaţie cu populaţia generală a fost raportată o creştere a mortalității cu 62% la subiecţii cu APs, BCV reprezentând până la 36% din mortalitatea totală. Sunt descrise cazuri de pericardită (18%), însă este necesar de menţionat faptul, că conform datelor din literatura de specialitate, doar 2% dintre pacienţii cu manifestări extraarticulare cardiace din APs prezintă date clinice pentru pericardită.

Artrita reactivă înregistrează o frecvenţă de 1-3% dintre pacienţii care au suportat în antecedente o infecţie chlamidiană (7). Bărbaţii cu vârsta cuprinsă între 20 şi 50 de ani sunt cel mai frecvent afectaţi. Dereglările viscerale sunt rare, însă extrem de periculoase, BCV se dezvoltă la mai puţin de 10% dintre pacienţi, fiind consecinţa inflamaţiei rădăcinii aortei şi determinând insuficienţa aortică, precum şi tulburările de conducere atrioventriculară (7, 8).

Manifestările CV în SSN reprezintă o problemă clinică important care nu a fost pe deplin elucidată. Simptome clinice CV semnificative sunt prezente la pacienţii cu SSN, de obicei în cazul duratei mai îndelungate a bolii (9). Riscul de deces este de 1,3 ori mai mare decât în populaţia generală. Detectarea precoce a BCV la pacienţii cu SpA poate avea implicaţii importante terapeutice şi prognostice (10, 11).

Scopul studiului constă în determinarea „ţintelor" anatomico-funcţionale ale sistemului cardiovascular la bolnavii diagnosticaţi cu una dintre afecţiunile inflamatorii incluse în grupul SSN, utilizând ecocardiografia (EcoCG) asociată Doppler, electrocardiograma (ECG), analiza generală și biochimică a sângelui.

Ipoteza studiului: modificările patogenetice care stau la baza dezvoltării uneia dintre maladiile din grupul SSN, care au efect sistemic însemnat asupra sistemelor de organe cu dezvoltarea bolilor cardiovasculare, pulmonare, renale, etc.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul prezentat a inclus 77 de pacienţi diagnosticaţi cu una dintre afecţiunile inflamatorii ce fac parte din grupul SSN: SpA, APs, ARe. Dintre aceştia: 24 bolnavi au fost diagnosticaţi cu APs, 35 de pacienţi cu SpA și 18 – cu ARe. Pacienţii au urmat tratamenul în secţiile de reumatologie şi artrologie ale IMSP Spitalul Clinic Republican (Clinica Medicală nr.5 a Departamentului Medicină Internă, Disciplina Reumatologie şi Nefrologie a USMF „Nicolae Testemiţanu" din Republica Moldova) pe parcursul anilor 2018-2020. De asemenea, am utilizat datele din examenele specifice de laborator (viteza de sedimentare a hematiilor – VSH, proteina C reactivă – CRP, fibrinogenul) şi instrumentale (EcoCG, ECG), atât pentru determinarea sindromului inflamator sistemic, cât şi pentru aprecierea gradului de afectare a sistemului CV.

Criteriile de includere: (a) pacienţii care corespund criteriilor de diagnostic al spondiloartropatiilor de Amor B. (1990), criteriile de la New-York (1984) pentru diagnosticul SpA, criteriile CASPAR pentru diagnosticul APs și criteriile pentru diagnosticul ARe adaptate de Sieper și Braun, 1999; (b) vârsta mai mare de 18 ani; (c) pacienţii care au dat consimţământul pentru procesarea datelor personale.

Criteriile de excludere: (a) vârsta până la 18 ani; (b) diabetul zaharat și hipertensiunea arterială dezvoltate până la debutul maladiei, dislipidemii congenitale, valvulopatii congenitale dobândite confirmate până la stabilirea diagnosticului de Spondiloartrită seronegativă, ciroză hepatică, obezitatea (IMC>25 kg/m^2); (c) pacienții care nu au dat acordul pentru procesarea datelor personale.

Modificările CV cercetate au inclus componentele morfo-funcționale ale inimii și markerii inflamatori (tab. 1).

Tabelul 1. Modificările cardiovasculare cercetate în cadrul studiului.

Modificările cardiovasculare cercetate	Pacienți diagnosticați cu SSN, n=77
Modificările la nivelul valvelor cardiace determinate la EcoCG asociată cu Doppler	74 p. (96,1%)
Modificările volumetrice ale cordului, determinate la EcoCG	73 p. (94,8%)
Modificările ECG	*Axa electrică a cordului* – 38 p. (50,0%) *Ritmul cardiac* – 32 p. (41,5%) *Hemiblocuri ale fasciculului Hiss* – 60 p. (78,0%) *Bloc complet al fasciculului Hiss* – 4 p. (5,0%)
Modificările markeriilor inflamatori	56 p. (73,0%)
Hipertensiune arterială	48 p. (62,0%)

REZULTATE

Analizând datele obținute la pacienții incluși în studiu, am determinat o afectare a sistemului CV, iar țintele obiectivate se regăsesc în fiecare patologie reumatologică cercetată. Astfel, întrunind toate datele obținute la pacienții examinați cu cele trei SSN diferite (SpA, APs, ARe), am determinat prevalența totală a modificărilor cercetate în cadrul SSN negative și am identificat patologiile implicate în aceste modificări.

Conform tuturor datelor analizate (tab. 2), cea mai afectată este valva aortică (VAo) cu o prevalență de 42,8% din cadrul SSN. Cea mai des întâlnită modificare la nivelul valvelor cardiace cercetate, în cadrul acestui studiu, este insuficiența acestora (regurgitarea valvulară).

Analizând datele obținute din tabelul 3 am evidențiat predominanța modificărilor la nivelul ventriculului stâng (VS), hipertrofia ventriculului stâng (HVS) fiind diagnosticată în 48,0% dintre cazurile SSN.

Tabelul 2. Modificările valvulare la pacienții diagnosticați cu SSN.

Modificarile valvulare	SpA	Aps	Are	SSN	Valoarea p
IVAp – Insuficiența valvei arterei pulmnare	14%	8%	17%	13%	1,0 (>0,05)
IVT – Insuficiența valvei tricuspide	43%	17%	17%	29%	0,73 (>0,05)
IVAo – Insuficiența valvei aortice	54%	38%	28%	43%	0,73 (>0,05)
IVM – Insuficiența valvei mitrale	26%	38%	22%	29%	0,95 (>0,05)

Tabelul 3. Modificările cordului (prin EcoCG) la pacienții diagnosticați cu SSN.

Modificarile cordului	SpA	Aps	Are	SSN	Valoarea p
HVD – Hipertrofia ventriculului drept	14%	13%	22%	16%	0,91 (>0,05)
HVS – Hipertrofia ventricului stâng	57%	38%	45%	48%	0,83 (>0,05)
HAD – Hipertrofia atriului drept	6%	4%	11%	7%	1,0 (>0,05)
HAS – Hipetrofia atriului stâng	23%	29%	22%	16%	0,058 (>0,05)

Analizând rezultatele obținute (tab. 4) observăm că tulburările de ritm cardiac depistate la ECG au fost tahicardiile (18%), extrasistolele ventriculare (10,4%), extrasistolele supraventriculare (9,1%) și fibrilația atrială (13%). Dintre dereglările de conductibilitate au prevalat hemiblocurile și blocurile complete. Cea mai mare prevalență în SpA a constituit-o hBRS a fasciculului Hiss – 50,6%, iar în Are – hemiblocul de ram drept (hBRD) a fasciculului Hiss (15,6%).

Axa electrică patologică a cordului (AEC) a fost înregistrată în 49,3% de cazuri depistate în grupul SpA cu predominarea axei electrice a cordului spre stânga în 44,1% *vs* dreapta – 5,1%.

Valorile înalte ale markerilor inflamatori relevă o componentă importantă a patogeniei SSN.

Astfel, în SSN au predominat valorile crescute ale VSH – 40%, hiperfibrinogenemia – 29% și nivelul înalt al CRP – 27%, demonstrat în tabelul 5.

Am analizat gradul hipertensiunii arteriale (HTA) la pacienții din studiu, rezultatele le-am ilustrat în tabelul 6.

La pacienții cu SSN am identificat HTA în 62,3% cu predominanța gradului 1 în 35,0% și gradului 2 în 21,0% (tab. 6).

Tabelul 4. Modificările cardiovasculare determinate la ECG pacienților diagnosticați cu spondiloartrită seronegativă.

Modificările CV determinate ECG	Pacienți cu SSN n=77 (în %)	Patologia cu predominanța modificărilor CV la ECG
Fibrilația atrială	10 p. (13,0%)	*Aps*
Extrasistolie supraventriculară	7 p. (9,1%)	*SpA*
Extrasistolie ventriculară	8 p. (10,4%)	*Are*
Hemibloc de ram stâng anterior a fasciculului Hiss	8 p. (10,4%)	*SpA*
Hemibloc de ram drept al fasciculului Hiss	12 p. (15,6%)	*Are*
Hemibloc de ram stâng al fasciculului Hiss	39 p. (50,6%)	*SpA*
Bloc de ram stâng al fasciculului Hiss	4 p. (5,1%)	*SpA*
Axa electrică a cordului cu deviere spre dreapta	4 p. (5,1%)	*SpA*
Axa electrică a cordului cu deviere spre stânga	34 p. (44,1%)	*SpA*
Bradicardie (FCC până la 50 b/min)	44 p. (57,0%)	*SpA*
Tahicardie (FCC peste 100 b/min)	73 p. (94,0%)	*Are*

Tabelul 5. Modificările markerilor inflamatori la pacienții cu SSN.

Modificarile markerilor inflamatori	SpA	APs	ARe	SSN	Valoarea p
Fibrinogen	23%	23%	21%	40%	0,8 (>0,05)
VSH	34%	13%	33%	27%	0,001(<0,05)
PCR	17%	17%	67%	29%	0,96 (>0,05)

Tabelul 6. Gradele hipertensiunei arteriale la pacienții cu SSN.

Gradele hipertensiunii arteriale	SpA	APs	ARe	SSN	Valoarea p
HTA gr.1	39%	44%	17%	35%	0,39 (>0,05)
HTA gr.2	64%	28%	37%	21%	0,25 (>0,05)
HTA gr. 3	33%	22%	6%	7%	0,48 (>0,05)

DISCUȚII

Dintre toate patologiile ce fac parte din grupul SSN, conform cercetării efectuate, am identificat că insuficiența VAo și insuficiența VTs au fost caracteristice preponderent pentru SpA, date similare fiind descrise în studiul lui Roldan C. și coautorii (12). Pentru APs mai specifică a fost afectarea VM, iar în ARe – modificările de la nivelul VAp.

Analiza datelor literaturii relevă faptul că pentru SpA mai caracteristică este calcificarea VAo, aceasta se datorează depistării precoce a bolii și evoluției acute ale acesteia. În APs modificările de indurație și fibrozare la nivelul VAo și VM sunt mai frecvent întâlnite. Fibrozarea și calcificarea VM sunt modificări patognomonice și în ARe (13).

Roldan C. și coautorii au investigat arcul aortei și al aparatul valvular la pacienții cu SpA prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) și au identificat afectarea acestora la 82% dintre bolnavi (12). S-au depistat următoarele modificări aortice: îngroșarea arcului Ao, indurarea, fibrozarea, rigiditatea și regurgitarea VAo (14).

De asemenea, hipertrofia ventriculului stâng

predomină în 57,1% din cazuri, datele similare fiind descrise în literatura de specialitate (3, 12). Modificările la nivelul ventriculului drept și atriului drept sunt manifestări des întâlnite în ARe și APs, iar a atriului stâng în proporție de 29,1% (5, 7, 13).

Pentru SpA, într-un raport de 10:1, se determină la ECG ritmul sinusal, iar tulburările de ritm cardiac sunt frecvente. Fibrilația atrială este caracteristică pentru APs, iar aritmia extrasistolică ventriculară se întâlnește predominant în ARe (6, 7, 9). Studiile suedeze pentru SpA au determinat o prevalență a tulburărilor de conducere AV și a FA în 38% și respectiv 15% (6).

Din review-ul datelor literaturii de specialitate reiese că pentru SpA în majoritatea cazurilor sunt diagnosticate hemiblocurile și blocurile cardiace complete (15). Analizând predominanța dereglărilor de conductibilitate, menționăm că hBRS al fasciculului Hiss a fost diagnosticat în 71,4%, iar blocul complet de ram stâng al fasciculului Hiss în 5,71%. În 18%, conform studiului lui Bengtsson K. și coautorii, la pacienții diagnosticati cu Are se atestă blocurile de ram ale fasciculului Hiss (15). În studiul nostru prevalența hBRD în ARe este de 15,6%. hBRD al fasciculului Hiss sunt caracteristice pentru pacienții diagnosticați cu ARe. Prevalența tulburărilor de conducere este mai înaltă la pacienții cu leziunile VAo (14, 15). În literatura de specialitate, la pacienții cu SSN au fost descrise și blocurile atrioventriculare de diferite grade, blocurile complete ale fasciculului Hiss și sindromul Wolf-Parkinson-White (12, 14).

Pe traseul ECG la pacienții cu SpA frecvent sunt diagnosticate devierea axei electrice a cordului spre dreapta și spre stânga. Pentru fiecare patologie din grupul SSN sunt caracteristice dereglările frecvenței cardiace, în SpA bradicardia fiind diagnosticată mai frecvent (68,7%) decât tahicardia (3, 4, 16). Tahicardia este mai des întâlnită la pacienții cu ARe în aproximativ 83,3%. Ritmul sinusal cel mai des este obiectivat pe traseul ECG al paciențiilor diagnosticați cu APs.

Procesul inflamator sever, de lungă durată, este remarcat prin elevarea markerilor inflamației (CRP, VSH și fibrinogen). Divecha și colaboratorii (2005) au arătat că nu numai nivelul markerilor inflamatori (de exemplu, CRP, fbrinogenul, etc.) a crescut la pacienții cu SSN cu 5-10% (14). Mai frecvent aceștea s-au depistat în ARe, VSH fiind crescuți la toți pacienții, iar fibrinogenul în 66,67% dintre cazuri (17). Câteva studii în domeniu au remarcat prezența nivelurilor ridicate ale mediatorilor circulanți inflamatori la pacienții cu SSN (2, 7). Pentru SpA, de asemenea, este caracteristic un proces inflamator, dar mai puțin intens ca în ARe, cu predominanța CRP – 34,2% (8). Datele din literatura de specialitate confirmă faptul că ARe este o maladie care are influență directă și indirectă asupra sistemului imun (8).

În SpA pacienții prezintă valori normale și crescute ale tensiunii arteriale, HTA de gradul 2 fiind mai des diagnosticată – 44,4%. Han și colaboratorii au determinat o prevalență a HTA la pacienții cu APs de la 25% la 49%. În studiul nostru prevalența HTA este de la 22% până la 44% pentru APs, cea mai frecventă fiind HTA de gradul 1. În studiile efectuate HTA este prezentă la pacienții cu SpA și prezintă un factor de risc CV (18).

CONCLUZII

1. Modificările cardiovasculare sunt o problemă clinică importantă frecvent întâlnită la pacienții cu SSN, care agravează evoluția bolii principale. La baza modificărilor cardiovasculare în Spondiloartritele seronegative se atestă rigiditatea arterială, care apare ca urmare a injuriei endoteliului vascular de pe urma procesului inflamator sistemic sever. Inflamația joacă un rol important și, cel puțin, parțial reversibil în dezvoltarea rigidității arteriale, iar markerii inflamatori pot fi instrumente suplimentare în creșterea riscului cardiovascular.
2. Modificarile cardiovasculare în SSN determinate prin modificările imunologice, funcționale și imagistice sunt necesare pentru a ghida toata comunitatea medicală spre prevenirea BCV și un diagnostic precoce al acestora. Studiul evaluează caracteristicile evoluției manifestărilor extrarticulare și anume a BCV, prognosticul și calitatea vieții pacientului diagnosticat cu SSN.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară conflict de interese.

REFERINȚE

1. Stolwijk C, et al. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68(9):1320-31. doi:10.1002/acr.22831
2. Castaneda S, et al. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2016. doi:10.1016/ j.berh.2016.10.006
3. Zochling J, et al. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):747-56. doi:10.1016/j.berh.2011.02.002
4. Groppa L, ș.a. Particularităţile afectării cordului la pacienţii cu spondiloartrita anchilozantă. *Analele Ştiinţifice ale USMF „N. Testemiţanu"*. 2011; 3(12):119-129.
5. Groppa L, ș.a. Analiza morbidităţii cardiovasculare în artrita psoriazică. *Analele Ştiinţifice ale USMF „N. Testemiţanu".* 2011; 3(12):104-109.
6. Bengtsson K, et al. Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):541-548. doi:10.1136/ annrheumdis-2017-212189
7. Groppa L, ș.a. Rezultatele studiului afectării cordului în artrita reactivă. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2011;3(31):198-200.
8. Carter J.D. Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2006; 20(4): 827-847.
9. Novelli L, et al. Extra-Articular Manifestations and Comorbidities in Psoriatic Disease: A Journey Into the Immunologic Crosstalk. *Frontiers in Medicine*, 2021. doi:10.3389/fmed.2021.737079
10. Groppa L, et al. Actualities in Cardiac Disorders in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Curierul Medical.* 2011;1(319):3-6.
11. Moltó A, et al. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:62, doi:10.3389/ fmed.2018.00062
12. Roldan C.A, et al. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1397-1404.
13. Pelusoa R, et al. Cardiovascular Risk Markers and Major Adverse Cardiovascular Events in Psoriatic Arthritis Patients. *Reviews on Recent Clinical Trials,* 2018;13:199-209. doi:10.2174/1574887113666180314105511
14. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Med Res*. 2016;8(6):427-430. doi:10. 14740/jocmr2488w
15. Bengtsson K, et al. Cardiac conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis: results from a 5-year follow-up cohort study. *RMD Open*. 201913;5(2):e001053. doi:10.1136/ rmdopen-2019-001053
16. Taurog J.D, et al. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis*. N Engl J Med*. 2016;374(26): 2563-74. doi:10.1056/NEJMra1406182
17. Bentaleb I, et al. Reactive Arthritis: Update. *Current clinical microbiology reports.* 2020; 1-9. doi:10. 1007/s40588-020-00152-6
18. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *European Journal of Internal Medicine.* 2011;22(6):554-560. doi:10. 1016/j.ejim.2011.06.00

Data recepţionării manuscrisului: 27/01/2022
Data acceptării spre publicare: 06/03/2022